

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКИХ ГАСТРОДУОДЕНИТОВ У ДЕТЕЙ
С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ****Н.С. Парамонова, А.А. Карчевский, Я.Р. Мацюк**

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Реферат

Введение. Высокая распространенность хронических гастродуоденитов (ХГД) и установление роли дисплазии соединительной ткани (ДСТ) в течении и патогенезе этого заболевания требуют научно обоснованных подходов к управлению этой болезнью.

Цель исследования. Определить эффективность стандартных схем лечения ХГД у детей на фоне ДСТ на основании оценки цитофотометрических показателей слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

Материал и методы. На базе УЗ «ГОДКБ» РБ обследовано 194 ребенка с ХГД. ДСТ выставлялась согласно критериям Т. Милковска-Димитровой.

Результаты. Период госпитализации детей с ХГД на фоне ДСТ составляет в среднем 14 (12/17) койко/дней. Для этой категории пациентов характерно продолжительное сохранение болезненности при поверхностной (6 (5/8) суток) и глубокой пальпации (11 (8/14) суток), а также наличие признаков желудочной диспепсии (5 (3/8) суток), болевого (5 (3/8) суток) и астеновегетативного синдромов (10 (7/12) суток), что выше по сравнению с группой без дисплазии, ($p < 0,05$). Активность сукцинатдегидрогеназы и лактатдегидрогеназы в клетках слизистой желудка и двенадцатиперстной кишке на фоне стандартной терапии существенно не меняется.

Выводы. У детей с ХГД и сопутствующей ДСТ, несмотря на проведение стандартных схем лечения, сохраняется длительный энергетический дефицит во всех клетках слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, тормозящий синтетические процессы в эпителиоцитах.

Ключевые слова: дети, хронический гастродуоденит, дисплазия соединительной ткани, сукцинатдегидрогеназа, лактатдегидрогеназа.

ВВЕДЕНИЕ

Частота распространенности выводит хронический гастродуоденит (ХГД) в ранг серьезных медико-социальных проблем современного общества [1, 2]. В последнее время частота встречаемости у детей тяжелых форм воспалительных заболеваний пилородуоденальной области, сопровождающихся развитием эрозий и субатрофий/атрофий слизистой оболочки, заметно возросла [3, 4]. Поздняя диагностика ХГД у детей объясняется частым вовлечением в воспалительный процесс других структур пищеварительной системы, субклиническим течением, а в некоторых случаях, может быть, связана с дисплазией соединительной ткани (ДСТ). ДСТ рассматривается как возможная причина возникновения патологии желудочно-кишечного тракта, из-за большой «коллагенизированной» пищеварительной системы. Клинические проявления ДСТ не укладываются ни в одну из известных дифференцированных наследственных болезней, хотя могут их напоминать [5].

В настоящее время активно изучается роль нарушений клеточной энергетики в течении самых

разнообразных патологических процессов [6]. В митохондриях (органеллы энергообеспечения) осуществляются основные метаболические процессы клетки. В условиях кислородного голодания в клетках осуществляется накопление промежуточных продуктов обмена свободных жирных кислот и угнетается действие фермента пируватдегидрогеназы. В клетке нарушается утилизация пирувата, который практически полностью превращается в лактат. Последний накапливается в клетке вместе с ионами водорода, из-за чего происходит снижение внутриклеточного pH, и нарушается функция клетки. Этот процесс приводит к функциональным нарушениям и гибели клеток, в том числе и в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта [7].

Высокая распространенность, прогнозируемый рост, частые осложнения ХГД, установление роли ДСТ в течении и патогенезе этого заболевания требуют поиска новых высокоэффективных методов лечения, особенно на этапах становления заболевания, разработки научно обоснованных подходов к управлению этой болезнью, оценки эффективности стандартных схем терапии.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

На основании оценки цитофотометрических показателей слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у детей с ХГД и ДСТ определить эффективность стандартных схем лечения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В связи с поставленной целью на базе УЗ «ГОДКБ» г. Гродно, РБ было обследовано 194 ребенка с морфологически подтвержденным ХГД в возрасте от 6 до 17 лет, средний возраст пациентов составил 14 лет (11/15). Дети включались в обследование на основании информированного письменного согласия родителей. Сбор данных анамнеза производился у родителей ребенка или у самих пациентов в присутствии их родителей. Пациенты были распределены в группы в зависимости от наличия ДСТ (согласно критериям Т. Милковска-Димитровой), в соответствии с которыми главными признаками ее развития являются плоскостопие, варикозное расширение вен, высокое небо, гипермобильность суставов, нарушения зрения, деформации грудной клетки и позвоночника, повышенная растяжимость кожи, арахнодактилия; второстепенными – аномалии ушных раковин, зубов, прикуса, преходящие суставные боли, вывихи и подвывихи суставов, птеригодактилия и др. [8]. Основную группу составили 158 детей с ХГД на фоне ДСТ, группу сравнения – 36 пациентов с ХГД без дисплазии. В сформированных группах детей отсутствовали статистически значимые отличия по возрасту и половому признаку.

Предмет исследования – биологические субстраты: биопаты желудка и 12-перстной кишки.

Для реализации поставленной цели были использованы следующие методы: анамнестический, выборочной выкопировки, клинический, лабораторно-инструментальные, предусмотренные протоколом обследования и лечения пациентов с гастродуоденальными заболеваниями. Эзофагостродуоденоскопия выполнена всем пациентам, проводилась по стандартной методике с использованием эндоскопического оборудования фирмы «Olympus». Все исследования выполнены одним врачом эндоскопистом. После визуальной оценки слизистой оболочки проводилась прицельная биопсия. Для изучения метаболизма эпителиоцитов желудка и кишечника использовали гистохимический метод. Полученные биопаты монтировали на полоски маркированной фильтровальной бумаги и замораживали в парах жидкого азота с последующим погружением в него. До начала исследования образцы хранили в жидком азоте.

Для изучения метаболизма эпителиоцитов желудка и кишечника, криостатные срезы обрабатывали на выявление активности оксидоредуктаз, связанных с циклом Кребса – сукцинатдегидрогеназы (сукцинат: акцептор – оксидоредуктаза; КФ 1.3.99.1); с гликолизом – лактатдегидрогеназы (L – лактат: НАД-оксидоредуктаза; КФ 1.1.1.27); с транспортом электронов – НАДН-дегидрогеназы (НАДН: акцептор – оксидоредуктаза;

КФ 1.6.99.3); кислой фосфатазы – маркерного фермента лизосом (фосфогидролазамоноэфиров ортофосфорной кислоты; КФ 3.1.3.2).

Активность сукцинатдегидрогеназы выявляли в результате инкубации срезов в термостате при температуре 37°С 45 минут. Инкубационный раствор готовили по методу Нахласа и др. (1957). Активность лактатдегидрогеназы определяли в результате инкубации срезов в термостате при температуре 37°С 40 минут. Инкубационный раствор готовили по методу Гесс, Скарпелли, Пирса, 1958. Активность НАДН-дегидрогеназы выявляли в результате инкубации срезов в термостате при температуре 37°С 25 минут. Инкубационный раствор готовили по методу Нахласа, Уокера и Зелигмана, 1958. Активность кислой фосфатазы определяли по результатам инкубации срезов в термостате при температуре 37°С 3 часа. Инкубационный раствор готовили по методу Гомори (1950). Все гистохимические реакции сопровождались безсубстратным контролем [9].

Активность дегидрогеназ проявляется в результате реакции фермента со специфическим субстратом в присутствии солей тетразолия, которые превращаются в нерастворимые окрашенные продукты – формазаны и имеют вид гранул темно-синего цвета средних и мелких размеров. Активность кислой фосфатазы выявляется солями свинца в виде черно-коричневого осадка в цитоплазме клеток. Количественная оценка активности изучаемых ферментов проводится цитофотометрически. При этом определяется оптическая плотность полученного осадка хромогена в цитоплазме клеток, на максимуме поглощения окрашенных продуктов реакций. Данные получают при использовании компьютерного анализатора изображений с помощью программы ImageWarp(BitFlow, США) при увеличении микроскопа Axioscop 2 plus (CarlZeiss, Германия) в 40 раз и цифровой видеокамеры Leica DFC 320 (Германия) в 10 раз. Активность ферментов выражается в единицах оптической плотности (ед. оп. пл.).

При статистической обработке полученных результатов использовали методы вариационной статистики. Все результаты исследований внесены в компьютерную базу данных в Международной системе единиц (СИ). База данных и обработка полученных результатов выполнена в программе «Microsoft Excel 2010» и программы STATISTIC A for Windows (версия 9,0). Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью методов непараметрической статистики. На первом этапе статистического анализа с помощью теста Колмогорова-Смирнова оценивали соответствие распределения каждой анализируемой переменной Гауссовскому (нормальному) распределению. Поскольку распределение переменных не соответствовало Гауссовскому – для их описания использовали величины верхней (UQ) и нижней квартилей (LQ) и медианы (Me) в формате: Me (LQ/UQ). На втором этапе находили выявление отклика на воздействие в двухвыборочной задаче: если распределение переменных не соответствовало нормальному, то сравнение двух независимых групп изучаемой переменной проводили

с помощью теста Манна-Уитни (Mann-Whitney U-test). Нулевая гипотеза (о нормальности распределения, отсутствии различий между переменными, отсутствии влияния группирующей переменной, отсутствии связи между переменными) отвергалась на уровне значимости $\alpha=0,05$ ($p<0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С учетом результатов обследования подбор терапии осуществлялся индивидуально с учетом диагноза в соответствии с клиническими протоколами диагностики и лечения, утвержденным и Министерством здравоохранения Республики Беларусь. Эрадикационная терапия включала препараты, снижающие кислотность (ингибиторы протонного насоса, блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов) и два антибактериальных лекарственных средства. Симптоматическая терапия включала лечебно-охранительный режим, стол «П», либо «Г/А» при наличии пищевой сенсibilизации или лактазной недостаточности, при необходимости спазмолитики, седативная терапия, прокинетики, пробиотики. Всем пациентам индивидуально назначали физиотерапевтическое лечение (ЛФК, иглорефлексотерапия, электросонотерапия, электрофорез).

На первом этапе работы была оценена клиническая картина детей с ХГД.

Анализ длительности госпитализации пациентов с воспалительными заболеваниями пилородуоденальной области показал более длительное пребывание в стационаре детей с ХГД на фоне ДСТ. Среднее количество койко/дней этой категории пациентов составило 14 (12/17), против 13 (10/14) в группе сравнения, $p=0,0021$, что требовало больших экономических затрат при госпитализации этих пациентов в стационар. В *таблице 1* представлены данные клинической картины пациентов с ХГД.

Как видно из представленной таблицы, у детей с ДСТ отмечается более длительное сохранение болевого, астеновегетативного и диспепсического синдромов, а также болезненности при пальпации как при поверхностной, так и глубокой.

Проведенные нами ранее исследования показали влияние ДСТ на морфо-гистохимическую картину хронических гастритов у детей: уменьшение высоты эпителиального покрова, вплоть до уплощения и десквамации с обнажением собственной пластинки слизистой оболочки; угнетение в эпителиоцитах энергетическо-

го механизма, тормозящего синтетические процессы в плане образования в них гликопротеинов и сиало-муцинов; уменьшение содержания гликопротеинов и сиало-муцинов в однослойном столбчатом эпителии и поверхностной слизи, способствующие снижению защитных свойств слизистого барьера [10].

В связи с вышеизложенным, на втором этапе исследования методом цитофотометрии была изучена активность ферментов в экзокриноцитах донного и пилорического отделов желудка, а также в цитоплазме эпителиоцитов ворсинок и мукоцитов двенадцатиперстной кишки у детей, страдающих ХГД в сочетании с ДСТ. Исследование выполнено при поступлении и в динамике – через 2 недели терапии (*таблица 2–4*). В данную группу вошли 10 детей (6 девочек и 4 мальчиков) в возрасте от 12 до 17 лет, медиана (Me) – 15 лет, нижняя квартиль (Q₂₅) – 14 лет, верхняя квартиль (Q₇₅) – 16 лет.

Анализ данных таблицы 2 показал, что в цитоплазме поверхностно-ямочных эпителиоцитов и париетальных клетках собственных желез желудка при ХГД с ДСТ на фоне стандартной терапии с течением времени не отмечается статистически значимых изменений в активности изучаемых ферментов. Только в цитоплазме главных клеток выявляется повышение активности НАДН-ДГ на 17,0% ($U = 439$; $p=0,0005$) и снижение активности КФ на 20,6% ($U = 265$; $p=0,0000$).

Анализируя данные таблицы 3, установлено, что при ХГД с ДСТ с течением времени не выявляется статистически значимых изменений как в цитоплазме поверхностно-ямочных эпителиоцитов, так и в цитоплазме мукоцитов пилорических желез желудка.

При цитофотометрии 12-перстной кишки (*таблица 4*) при ХГД с ДСТ с течением времени в цитоплазме эпителиоцитов ворсинок наблюдается повышение активности ЛДГ на 23,8% ($U = 574$; $p=0,0297$), а в мукоцитах дуоденальных желез отмечается повышение активности СДГ на 24,3% ($U = 534$; $p=0,0105$). Активности других изучаемых ферментов статистически значимо не менялась.

Анализируя данные цитофотометрических исследований, установлено, что активность изучаемых ферментов в желудке (донном и пилорическом отделах) и 12-перстной кишке на фоне стандартной терапии существенно не меняется. Исключение составляет: статистически достоверное незначительное увеличение активности НАДН-ДГ в цитоплазме главных клеток донного отдела и СДГ в цитоплазме мукоцитов двенадцатиперстной кишки, что свидетельствует об активации митохондриальных ферментов в данных

Таблица 1. Длительность клинических симптомов у детей с ХГД, Me (LQ/UQ)

Клинические проявления	Группа сравнения (n=36)	Основная группа (n=158)
Болезненность при поверхностной пальпации, сут	4 (3/5)	6 (5/8)***
Болезненность при глубокой пальпации, сут	10 (8,5/11)	11 (8/14)*
Болевой синдром, сут	4 (2,5/6)	5 (3/8)*
Астеновегетативный синдром, сут	5 (5/10)	10 (7/12)***
Диспепсический синдром, сут	3,5 (2/5)	5 (3/8)***

* $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$

Таблица 2. Активность ферментов в экзокриноцитах донного отдела желудка детей, страдающих ХГД в сочетании с ДСТ, при поступлении и через 14 дней, по данным цитофотометрии, Ме (25 %; 75 %), ед. опт. пл.

Ферменты	При поступлении в стационар	Через 2 недели
Цитоплазма поверхностно-ямочных эпителиоцитов		
СДГ	0,077 (0,052/0,1)	0,062 (0,049/0,082)
НАДН-ДГ	0,36 (0,292/0,427)	0,371 (0,343/0,414)
ЛДГ	0,234 (0,183/0,267)	0,248 (0,2/0,308)
КФ	0,074 (0,048/0,108)	0,094 (0,046/0,12)
Цитоплазма главных клеток		
СДГ	0,231 (0,2/0,266)	0,245 (0,203/0,276)
НАДН-ДГ	0,382 (0,349/0,431)	0,447 (0,388/0,518)***
ЛДГ	0,216 (0,131/0,276)	0,235 (0,194/0,261)
КФ	0,377 (0,25/0,429)	0,299 (0,238/0,338)***
Цитоплазма париетальных клеток		
СДГ	0,554 (0,502/0,616)	0,533 (0,464/0,589)
НАДН-ДГ	0,657 (0,569/0,71)	0,67 (0,612/0,713)
ЛДГ	0,355 (0,284/0,447)	0,355 (0,314/0,422)
КФ	0,208 (0,189/0,245)	0,22 (0,194/0,261)

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001.

Таблица 3. Активность ферментов в экзокриноцитах пилорического отдела желудка детей, страдающих ХГД в сочетании с ДСТ, при поступлении и через 2 недели по данным цитофотометрии, Ме (25 %; 75 %), ед. опт. пл.

Ферменты	В начале терапии	Через 2 недели
Цитоплазма поверхностно-ямочных эпителиоцитов		
СДГ	0,088 (0,051/0,138)	0,1 (0,044/0,129)
НАДН-ДГ	0,412 (0,347/0,474)	0,4 (0,358/0,471)
ЛДГ	0,253 (0,189/0,303)	0,258 (0,226/0,269)
КФ	0,065 (0,046/0,112)	0,058 (0,033/0,092)
Цитоплазма мукоцитов		
СДГ	0,149 (0,118/0,179)	0,136 (0,112/0,171)
НАДН-ДГ	0,495 (0,436/0,597)	0,523 (0,456/0,599)
ЛДГ	0,275 (0,22/0,309)	0,235 (0,184/0,314)
КФ	0,071 (0,033/0,098)	0,077 (0,032/0,098)

* p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001.

Таблица 4. Активность ферментов слизистой 12-перстной кишки детей, страдающих ХГД в сочетании с ДСТ, при поступлении и через 2 недели по данным цитофотометрии, Ме (25 %; 75 %), ед. опт. пл.

Ферменты	В начале терапии	Через 2 недели
Цитоплазма эпителиоцитов ворсинок	Цитоплазма эпителиоцитов ворсинок	Цитоплазма эпителиоцитов ворсинок
СДГ	0,294 (0,235/0,369)	0,286 (0,24/0,344)
НАДН-ДГ	0,441 (0,398/0,524)	0,468 (0,41/0,552)
ЛДГ	0,295 (0,244/0,371)	0,365 (0,26/0,468)*
КФ	0,274 (0,24/0,318)	0,343 (0,163/0,427)
Цитоплазма мукоцитов	Цитоплазма мукоцитов	Цитоплазма мукоцитов
СДГ	0,186 (0,153/0,223)	0,232 (0,176/0,289)*
НАДН-ДГ	0,468 (0,313/0,555)	0,475 (0,366/0,536)
ЛДГ	0,394 (0,334/0,485)	0,426 (0,372/0,47)
КФ	0,052 (0,034/0,07)	0,052 (0,031/0,095)

* p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001.

клетках; однако, остается высоким и даже повышается активность ЛДГ в цитоплазме эпителиоцитов ворсинок двенадцатиперстной кишки, что указывает на продолжающееся угнетение энергетического механизма в эпителиоцитах и переключение его с аэробного на неэкономный анаэробный способ на протяжении двух недель. Полученные данные диктуют необходимость пересмотра длительности терапии в этой группе.

ВЫВОДЫ

1. Период госпитализации детей с ХГД на фоне ДСТ характеризуется более длительным пребыванием их в стационаре, Me(LQ/UQ) составляет 14 (12/17) койко/дней, против 13 (10/14) койко/дней пациентов без дисплазии ($p < 0,01$).

2. Для пациентов с ХГД, протекающим на фоне ДСТ, характерно длительное сохранение физикальных данных при осмотре: длительность болезненности при поверхностной и глубокой пальпации составила 6 (5/8) и 11 (8/14) суток соответственно, что достоверно выше по сравнению с группой без нарушения развития соединительной ткани 4 (3/5), ($p < 0,001$) и 10 (8,5/11), ($p < 0,05$).

3. Установлено, что для пациентов с ХГД и ДСТ характерно достоверно более длительное сохранение признаков желудочной диспепсии, болевого и астено-вегетативного синдромов; Me (LQ/UQ) составила 5 (3/8), 5 (3/8) и 10 (7/12) дней соответственно по сравнению с группой сравнения 3,5 (2/5), 4 (2,5/6) и 5 (5/10) дней.

4. Анализ цитофотометрических показателей биоптатов желудка и двенадцатиперстной кишки у детей с ХГД и сопутствующей ДСТ показал, что несмотря на проведение стандартных схем лечения сохраняется длительный энергетический дефицит практически во всех клетках слизистой оболочки, тормозящий синтетические процессы в эпителиоцитах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гастроэнтерология детского возраста / под ред. С. В. Бельмера, А.И. Хавкина, П.Л. Щербакова. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2010. – 476 с.
2. Урсова, Н.И. Хронические гастриты и гастродуодениты у детей (Алгоритмы диагностики и лечения): учебно-методическое пособие / Н. И. Урсова. – Москва, 2014. – 112 с.
3. Cam, S. Risk of gastric cancer in children with *Helicobacter pylori* infection / S. Cam // Asian Pac. J. Cancer Prev. – 2014. – Vol. 22, N 15. – P. 9905–9908.
4. Villarreal-Calderon, R. Antral atrophy, intestinal metaplasia, and preneoplastic markers in Mexican children with *Helicobacter pylori*-positive and *Helicobacter pylori*-negative gastritis / R. Villarreal-Calderon [et al.] // Ann. Diagn. Pathol. – 2014. – Vol. 3, N 18. – P. 129–135.
5. Национальные рекомендации российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. – Т. 11, №1. – С. 1–76.
6. Царегородцев, А.Д. Митохондриальная медицина – проблемы и задачи / А.Д. Царегородцев, В.С. Сухоруков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – №4–2. – С. 5–14.
7. Житникова, Л.М. Триметазидин в метаболической терапии сердечно-сосудистых заболеваний / Л.М. Житникова // Русский медицинский журнал. Кардиология. – 2012. – №14. – С. 26–30.
8. Милковска-Дмитрова, Т. Врожденная соединительнотканная малостойкость у децата / Т. Милковска-Дмитрова. – София: Медицина и физкультура, 1987. – С. 189.
9. Пирс, Э. Гистохимия теоретическая и прикладная / Э. Пирс. – М.: Иностран. лит., 1962. – 962 с.
10. Морфо-гистохимическая характеристика экзокриноцитов слизистой оболочки желудка у детей с хроническим гастритом на фоне дисплазии соединительной ткани / Я.Р. Мацюк [и др.] // Вес. Нац. навуцБеларусі. Сер. мед. навук. – 2017. – № 1. – С. 90–96.

EFFICIENCY OF THERAPY OF CHRONIC GASTRODUODENITIS IN CHILDREN WITH CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

N.S. Paramonova, A.A. Karcheuskii, Ya.R. Matsiuk

Educational Institution «Grodno State Medical University»

Abstract

Introduction. High prevalence of chronic gastroduodenitis (HGD) and connection between connective tissue dysplasia (CTD) and course and pathogenesis of this disease demand evidence-based approaches to control of this illness.

The aim of this study was to define efficiency of standard schemes of treatment of HGD in children with CTD according to the assessment of cytophotometric indicators of mucosa of stomach and duodenum.

Material and methods. 194 children with HGD were examined in Grodno Children Hospital. Diagnosis of CTD was made according to T. Milkovska-Dimitrova's criteria.

Results. The period of hospitalization of children with HGD accompanied by CTD averages to 14 (12/17) days.

Clinical symptoms of this category of patients are characterized by prolonged pain during superficial (6 (5/8) days) and deep palpation (11 (8/14) days), gastric dyspepsia (5 (3/8) days), pain (5 (3/8) days) and asteno-vegetative syndromes (10 (7/12) days) that is higher in comparison with the group without CTD, ($p < 0,05$). Succinate dehydrogenase and lactate dehydrogenase activity in stomach and duodenum mucous membrane cells in standard therapy doesn't change significantly.

Conclusion. In children with HGD accompanied by CTD, despite standard schemes of treatment, remains long energetic deficiency in all cells of mucosa of stomach and duodenum, which slows down synthetic processes in epitheliocytes.

Key words: children, chronic gastroduodenitis, connective tissue dysplasia, succinate dehydrogenase, lactate dehydrogenase.